



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 31/215, 9/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <p style="text-align: right;">P. 34</p> <b>WO00/64434</b>  <b>(43) 国際公開日</b> <p style="text-align: right;">2000年11月2日(02.11.00)</p>
<b>(21) 国際出願番号</b> <p style="text-align: right;">PCT/JP99/02213</p> <b>(22) 国際出願日</b> <p style="text-align: right;">1999年4月26日(26.04.99)</p> <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> リードケミカル株式会社 (LEAD CHEMICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒930-0912 富山県富山市日俣77番3 Toyama, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 森 淳(MORI, Jun)[JP/JP] 〒930-0952 富山県富山市町村151-1 Toyama, (JP) 山誠二郎(YAMA, Seiji)[JP/JP] 〒930-0928 富山県富山市富岡町440-1 カーサー富岡105号 Toyama, (JP) 浜本哲和(HAMAMOTO, Tetsukazu)[JP/JP] 〒939-8015 富山県富山市中川原170-7 Toyama, (JP) 高尾 直(TAKAO, Sunao)[JP/JP] 〒930-1314 富山県上新川郡大山町三室荒屋806-16 Toyama, (JP) 奥野仁美(OKUNO, Hitomi)[JP/JP] 〒939-2727 富山県婦負郡婦中町砂子田1区656 Toyama, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 専 経夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 専特許事務所内 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UC, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: PERCUTANEOUS PREPARATIONS CONTAINING OXYBUTYNIN</b>  <b>(54) 発明の名称</b> オキシブチニン含有経皮吸収製剤  <b>(57) Abstract</b> Nonaqueous percutaneous preparations containing as the active ingredient oxybutynin and salts thereof, as the base ingredient N-vinylacetamide copolymers containing as the main component a polymerizable monomer containing N-vinylacetamide and a group COOM (wherein M represents hydrogen, alkali metal or ammonium), crosslinking agents, polyhydric alcohols, percutaneous sorbefacients and stabilizers; and aqueous percutaneous preparations containing oxybutynin together with aqueous polymer compounds as the base ingredient, percutaneous sorbefacients, humectants, crosslinking agents and pH regulating agents. These preparations are excellent in the percutaneous absorbability of the active ingredient and the stability of the drugs, little irritate the skin and exert favorable drug effects.		

本発明は有効成分としてオキシブチニン及びその塩類を含有し、基剤成分としてN-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属又はアンモニウムを示す。）を含有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体、架橋剤、多価アルコール類、経皮吸収促進剤、安定化剤を用いた非水系経皮吸収製剤、並びに、基剤成分として水性高分子化合物、経皮吸収促進剤、保湿剤、架橋剤及びpH調整剤を用いたオキシブチニン含有水性経皮吸収製剤に関する。該製剤は有効成分の経皮吸収性に優れ、薬物の安定性がよく、また皮膚刺激性が少なく、且つ、優れた薬効を発揮する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## オキシブチニン含有経皮吸収製剤

技術分野

本発明は尿失禁、尿意切迫感、頻尿などの膀胱機能障害の治療薬に適用される経皮吸収製剤に関するものであって、更に詳しく述べると、オキシブチニン〔化学名：4-ジエチルアミノ-2-ブチニル（±）- $\alpha$ -シクロヘキシル- $\alpha$ -フェニルグリコレート〕又はその医学的に許容できる塩を含有することを特徴とする膀胱機能障害治療用経皮吸収製剤に関するものである。

背景技術

近年、高齢化が進行するに伴い、老人人口の増大から尿失禁、頻尿などの膀胱機能障害対策は医療上最重要課題の一つとなっている。従って、尿失禁、頻尿等に対する優れた治療薬が望まれているところであるが、既存治療薬として数種の経口剤が市販されている。医薬品の経口投与については、注射剤に比べて患者に苦痛を与えないなどの利点もあるが、特に前述のような患者の場合、介添を要することもあり、一定時間ごとに服用しなければならないので、その施薬はかならずしも容易でない。また、経口投与された薬物は、腸管から吸収され必然的に門脈を経て肝臓に送られて代謝を受けるいわゆる初回通過効果が生じ、生物学的利用率が著しく低下する場合が多い。そこで有効血中濃度を保つために、比較的多量の薬物を投与する必要があるが、当然副作用の発現率も増大するのである。このような観点から、投薬方法が比較的容易であり、長時間にわたって効果が持続でき、しかも副作用の少ない製剤の開発が望まれていた。

薬物動態の面からみると、通常の経口投与製剤にみられる急激に上昇した後減少する一過性の薬物血中濃度の挙動ではなく、なだらかに上昇し長時間にわたって持続的に薬物有効血中濃度が維持できるような製剤が望ましい。

一方、外用剤である貼付型の経皮吸収製剤は以下のような利点をもっている。

a) 投与及び投与の中止が簡便であり、副作用が生じた時には、製剤を剥離す

るだけで薬物の投与を中断することができる、b) 長時間にわたる血中濃度の持続化が可能である、c) b) の利点により投与回数の減少が可能であり、患者のコンプライアンスの向上、及び介護者の負担の軽減を図ることができる。d) 最高血中濃度の低下により副作用を回避することができる。e) 肝初回通過効果を回避することができ薬物の生物学的利用率を高めることができる。f) 用量に定量性がある。

尿失禁、頻尿治療薬である塩酸オキシブチンは、アセチルコリン拮抗作用による作用機序により治療効果を発揮する優れた薬物として広く知られている。本薬物の経口投与製剤は、一回の投与量は2～3mgであり比較的少量であるが一日三回の服用を要する。また、吸収も良好であることが知られているが、肝臓での代謝が多いことも報告されている（薬局4、(5)、45-53(1990)）。そして近年、数名の発明者によりオキシブチンを含有する外用貼付剤が開示されている（特開平4-266821、特開平4-273818、特開平6-145052、特表平10-507199）。

しかしながら、上述の発明では、製剤中の薬物安定性、製剤の皮膚刺激性、皮膚適用後の有効血中濃度の確保とその持続性及び薬理学的効果について十分な検討がなされていない。例えば、特開平4-266821及び特開平4-273818において、これらの実施例では製剤中の薬物の安定性、製剤の皮膚刺激性及び薬理学的効果の検討については開示されていない。特開平6-145052では、原薬としてオキシブチニンのフリー体を使用し、実施例では、ラット皮膚適用後の血中濃度測定を行っているが薬理学的効果については開示されていない。特表平10-507199では、原薬としてオキシブチニンのフリー体を使用し、塩基性薬物であることに着目し、皮膚吸収性を十分確保することを目的として基剤及び経皮吸収促進剤を考慮した製剤を開示している。しかし、製剤中の薬物安定性、皮膚刺激性及び薬理学的効果については、検討されていない。

また、一般に貼付型の経皮吸収製剤には、テープ剤等の非水系経皮吸収製剤とパップ剤等の含水性経皮吸収製剤の二種に分けられるが、それぞれ長所及び短所を有する。前者は皮膚への接着性に優れているが皮膚刺激性が高く、かぶれなどが生じ易く、慢性的な疾患で薬物の反復による長期投与が必要な場合は不向きで

ある。また薬物が塩結合を有する場合、溶解剤の選択に限度があり、製剤化が困難な場合が多い。後者は、比較的皮膚刺激が低く、薬物の反復による長期投与に適している。しかしながら、その基剤としてアニオン性の水溶性高分子化合物を用い、アルミニウム架橋体などを施すことにより、粘着性と同時に保型性を与えている。従って、オキシブチニンのような塩基性化合物は、製剤中で基剤であるアニオン成分とイオン性複合体を形成するため、製剤からの放出性が低下するという問題がある。

本発明は、上記問題点を解決するもので、優れたオキシブチニン含有経皮吸収製剤を提供するものである。

### 発明の開示

本発明の目的は、製剤中の薬物安定性、製剤の物性及び皮膚刺激性において優れ、皮膚適用後十分な有効血中濃度とその持続性を有し、更に充分な薬理学的効果を有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤を提供するものである。本発明者らは上記の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、N-ビニルアセトアミドの共重合体を主基剤とした非水系経皮吸収製剤であるオキシブチニン含有経皮吸収製剤、並びに適切な経皮吸収促進剤を添加した含水性パップ型製剤であるオキシブチニン含有経皮吸収製剤の製造に成功し本発明を完成するに至った。

本発明は第一に非水系経皮吸収製剤であるオキシブチニン含有経皮吸収製剤に関する。

即ち、本発明は、N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属又はアンモニウムを示す。）を有する重合性単量体を主成分となるN-ビニルアセトアミド共重合体を主成分とする基剤中に有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類が配合された経皮吸収製剤に関するものである。

N-ビニルアセトアミド共重合体は、非水系製剤及び含水性製剤の両方に使用できる水溶性高分子化合物であって、接着性の良好なゲルであり、ゴム系高分子化合物に比べて皮膚接触もソフトであり、皮膚刺激性も極めて低い特徴を有する。更に、N-ビニルアセトアミドは非イオン性であることから製剤中でオキシブチ

ニンのような塩基性化合物とのイオン間相互作用を生じさせることなく、従って、薬物の製剤からの放出性には影響を与えない。

本発明の製剤において、有効成分であるオキシブチニンは遊離のものであってもよく、また塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩や酢酸塩、琥珀酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩などの有機付加塩であってもよい。本発明の製剤において、有効成分であるオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩は、剤型や基剤成分などによっても若干変動するが、製剤重量に基づいて約 0.01～30 重量%、好ましくは約 0.1～10 重量%、とりわけ約 0.5～5 重量%となるように配合されているのが好ましい。

本発明の経皮吸収製剤は、オキシブチニン以外の成分として、成分 1) N-ビニルアセトアミドと COOM 基（式中、M は水素原子、アルカリ金属又はアンモニウムを示す。）を有する重合性単量体を主成分としてなる N-ビニルアセトアミド共重合体、成分 2) 架橋剤として二価又は三価の金属イオンを生成する有機あるいは、無機化合物、成分 3) 増粘剤、保湿剤として二価もしくはそれ以上の多価アルコール類を成分として含有するものを支持体に塗膏し、さらにその上からライナーで被覆し、所望の大きさに切断した製剤である。

成分 1) の N-ビニルアセトアミドと共重合されている COOM 基を有する重合性単量体としては、例えばイタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、クロトン酸、（メタ）アクリル酸のような重合性有機酸、またはこれらの塩が挙げられるが、中でも（メタ）アクリル酸、またはこれらの塩が好ましい。N-ビニルアセトアミドおよび共重合されている単量体の重量比は 99.9 : 0.1～60 : 40 の範囲であることが好ましい。製剤ベースとして用いられる N-ビニルアセトアミド共重合体は例えば昭和電工株式会社の PNVA GE-167 である。N-ビニルアセトアミドの共重合体もしくはその架橋体の配合量は製剤重量に基づいて約 5～50 重量%が好ましく、より好ましくは約 15～25 重量%である。

成分 2) の二価又は三価の金属イオンを生成する塩類などの架橋剤としてはその配合量として、製剤重量に基づいて約 0.01～50 重量%が好ましく、より好ましくは 0.1～10 重量%である。

二価又は三価の金属イオンを生成する塩類などの架橋剤としては、水酸化アル

ミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウムのような水酸化物、あるいは塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、合成ケイ酸アルミニウム、カオリン、ステアリン酸アルミニウム、水酸化マグネシウム、硫酸マグネシウムのような無機又は有機酸の正塩もしくはそれらの塩基性塩、アルミニウムミョウバンのような複塩、それにアルミン酸ナトリウムののようなアルミン酸塩、無機性アルミニウム錯塩および有機性アルミニウムキレート化合物の他に、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、EDTA-アルミニウム、アルミニウムアラントイネート、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシナール等をあげることができるが、この限りではない。また、これらの二価又は三価の金属イオンを生成する塩類を一種又は二種以上用いることができる。二価又は三価の金属イオンを生成する塩類は、水溶性のものであっても難溶性のものであってもかまわない。難溶性のアルミニウム化合物を用いたときには、ゲル化の反応系中に速度調整剤を添加することができ、特に酸を添加することでゲル化の反応が速くなる。酸として特に、水酸基を含む有機酸又はその塩類を添加することによって反応は著しく速くなる。これらの架橋反応の速度調整剤としてクエン酸、乳酸、酒石酸、グルコン酸、グリコール酸、リンゴ酸、フマル酸、メタスルホン酸、マレイン酸、酢酸、EDTA-2ナトリウム、尿素、トリエチルアミン、アンモニア等の金属イオンに対してキレートもしくは配位能をもつ有機酸、有機酸塩、有機塩基などの他に塩酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸等が利用できるが、この限りではない。

成分3)の二価もしくはそれ以上の多価アルコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1, 3-ブタジオール、エチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコール、1, 4-ブタンジオール、グリセリン、トリオキシイソブタン、エリトリット、ペンタエリトリット、キシリット、アドニット、アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール、ポリエチレングリコールなどが挙げられるが、特にポリエチレングリコール、1, 3-ブタンジオール、プロピレングリコールなどが好ましく、これらの多価アルコール類は一種あるいは二種以上を適宜混合し用い

ることができる。多価アルコール類の配合量は製剤重量に基づいて約 10～95 重量%が好ましく、特に好ましくは約 50～85 重量%である。

エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオールは経皮吸収透過促進剤としても働くことが分かった。

他の経皮吸収促進剤としては、通常、経皮適用製剤に使用されるものであればよく、特に限定されないが、例えば高級アルコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、尿素類、ピロリドン誘導体、有機酸、有機酸エステル類、テルペン類、精油、炭化水素、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、エイゾン（化学名：1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン）、クロタミトン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウム、N-メチル-2-ピロリドン、エチルアルコール、乳酸エチル及び乳酸セチル等があげられ、これらの成分は一種又は、二種類以上を同時に用いることができる。経皮吸収促進剤の配合量は、本発明においては製剤重量に基づいて約 0.01～50 重量%、好ましくは約 0.1～25 重量%、とりわけ約 0.5～25 重量%である。

また、本発明の経皮吸収製剤には他の高分子を添加することができる。これら高分子としては例えば、アラビアガム、トラガントガム、ローカストビーンガム、グアーガム、エコーガム、カラヤガム、寒天、デンプン、カラギーナン、アルギン酸、アルギン酸塩（例えばアルギン酸ナトリウム）、アルギン酸プロピレングリコール、デキストラン、デキストリン、アミロース、ゼラチン、コラーゲン、プルラン、ペクチン、アミロペクチン、スターチ、アミロペクチンヘミグリコール酸ナトリウム、キチン、アルブミン、カゼインなどの天然の高分子、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチ、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、アルカリ金属セルロース硫酸塩、セルロースグラフト重合体、架橋ゼラチン、デンプン-アクリル酸グラフト重合体、無水フタル酸変性ゼラチン、コハク酸変性ゼラチンなどの半合成高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩（例えばポリアクリル酸ソーダ）、



カルボキシビニルポリマービニルピロリドン-アクリル酸エチル共重合体、ビニルピロリドン-スチレン共重合体、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリビニルアセテート-（メタ）アクリル酸共重合体、ポリビニルアセテート-クロトン酸共重合体、酢酸ビニル-（メタ）アクリル酸共重合体、酢酸ビニル-クロトン酸共重合体、ポリビニルスルホン酸、ポリイタコン酸、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリアクリルアミド、スチレン-マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド-アクリル酸共重合体などの合成の高分子などがあるが、これらに限ったものではない。

本発明の経皮吸収製剤には、上記の各成分の他、必要に応じて従来の経皮吸収製剤に慣用されている接着付与剤、軟化剤、酸化防止剤、老化防止剤、充填剤等を配合することもできる。パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、ベンジルアルコール等の保存剤の他、着香料等も添加することができる。更には各種の乳化剤、分散剤、湿潤剤、安定化剤、防腐剤及び懸濁剤等を含有させることもできる。

接着付与剤としては、例えばシリコーンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン-ブタジエン共重合体ゴム、アクリルゴム、天然ゴム系接着性物質があげられるが、これらに限られない。

安定化剤としては、一般のpH調整剤が使用できる。例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、ホウ酸等の無機酸あるいはこれらの塩、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、クエン酸、酒石酸等の有機酸あるいはこれらの塩、パルチミン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸あるいはこれらの塩、及び水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、アンモニア、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン等有機塩基があげられる。さらに亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、酢酸トコフェロール、D- $\alpha$ -トコフェロール等があげられる。これらの配合量は製剤重量に基づいて0.01～10重量%、好ましくは0.1～5重量%である。

が、一種もしくはそれ以上を組み合わせることでこの範囲内で適宜の量比に配合して用いる。

本発明の経皮吸収製剤において使用される支持体に特に制限はなく、従来使用されている任意の物質を使用できるが、好ましい例を表示すれば、軟質塩化ビニルフィルム、ポリエチレン系フィルム、エチレン共重合フィルム、ポリプロピレン系フィルム、さらには綿布や不織布及びこれらとプラスチックフィルムとの積層体を用いることができる。

本発明の非水系の経皮吸収製剤は好適には

(1) 製剤重量に基づいて、塩酸オキシブチニン 0.01 重量%ないし 30 重量%、「成分 1」N-ビニルアセトアミド共重合体 5 重量%ないし 50 重量%、「成分 2」架橋剤 0.01 重量%ないし 50 重量%、「成分 3」二価もしくはそれ以上の多価アルコール類 10 重量%ないし 95 重量%、経皮吸収促進剤 0.01 重量%ないし 50 重量%、その他基剤 0.01 重量%ないし 10 重量%を少なくとも含有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤である。

更に好適には

(2) 製剤重量に基づいて、塩酸オキシブチニン 0.1 重量%ないし 10 重量%、「成分 1」N-ビニルアセトアミド共重合体 15 重量%ないし 25 重量%、「成分 2」架橋剤 0.1 重量%ないし 10 重量%、「成分 3」二価もしくはそれ以上の多価アルコール類 50 重量%～85 重量%、経皮吸収促進剤の 0.1 重量%ないし 25 重量%、その他基剤 0.1 重量%ないし 5 重量%を含有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤である。

更に好適には

(3) 製剤重量に基づいて、塩酸オキシブチニン 0.5 重量%ないし 5 重量%、「成分 1」N-ビニルアセトアミド共重合体 15 重量%ないし 25 重量%、「成分 2」架橋剤 0.1 重量%ないし 10 重量%、「成分 3」二価もしくはそれ以上の多価アルコール類 50 重量%～85 重量%、経皮吸収促進剤の 0.5 重量%ないし 25 重量%、その他基剤 0.1 重量%ないし 5 重量%を含有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤である。

本発明は第二に含水性経皮吸収製剤であるオキシブチニン含有経皮吸収製剤に関する。

即ち、本発明は有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類を含有し、水性基剤からなる経皮吸収製剤であって、粘着剤及び／又は保型剤、経皮吸収促進剤、溶解剤、保湿剤、pH調整剤並びに水を含むことを特徴とするオキシブチニン含有経皮吸収製剤に関するものである。

具体的には本発明は、水性基材からなる経皮吸収製剤であって、経皮吸収促進剤として乳酸セチル及び／又はオレイルアルコールを使用することを特徴とするオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩を含有する含水性経皮吸収製剤である。

更に本発明の含水性経皮吸収製剤は、他に影響がなければ通常の外用製剤に用いられる各種の水性基剤、例えば溶解剤、粘着剤及び／又は保型剤として使用し得る水性高分子化合物、保湿剤、界面活性剤その他医学的に許容できる添加物などが特に限定なしに使用することができる。

次に、本発明の実施態様を説明する。

含水性経皮吸収製剤において、粘着剤及び保型剤として、通常、特公平6-2150に記載されているようにポリアクリル酸又はその塩が最も効果的な水溶性高分子化合物として使用されるが、オキシブチニンのような塩基性薬物は、前述したように製剤中にて両者のイオン相互作用が生じることにより、製剤からの放出性が低下し、しいては皮膚吸収性の低下につながっていた。

本発明者らは、このような問題を解決するために、多岐にわたり経皮吸収促進剤について鋭意検討を重ね、本発明を完成するに至った。

経皮吸収促進剤としては高級アルコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、尿素類、ピロリドン誘導体、有機酸、有機酸エステル類、テルペン類、精油、炭化水素、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、エイゾン（化学名：1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン）、クロタミトン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウム等があげられ、特に効果的なものは、クロタミトン、N-メチルーピロリドン、乳酸セチル、オレイルアルコール、オレイン酸、L-メントール、EDTA、イソプロパノールであり、これらの成分は一種又は二種

以上を同時に用いることができる。その配合量は、本発明においては製剤重量に基づいて約 0.01～50 重量%、好ましくは約 0.1～10 重量%である。最も効果的なのは、乳酸セチル及びオレイルアルコールであり、これらは一種又は二種の組み合わせであった。

本発明の製剤において、有効成分であるオキシブチニンは遊離のものであってもよく、又塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩や酢酸塩、琥珀酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩などの有機付加塩であってもよい。本発明の製剤において、有効成分であるオキシブチニンは、剤型や基剤成分などによっても若干変動するが、製剤重量に基づいて約 0.01～30 重量%、好ましくは約 0.1～10 重量%、とりわけ約 0.5～5 重量%となるように配合されているのが好ましい。経皮吸収製剤の pH は 3.5 ないし 7.0 の範囲であるのが好ましく、更に好適には 4.0 ないし 5.5、最も好適には 4.5 ないし 5.0 の範囲である。

オキシブチニン又はその医学的に許容できる塩を溶解するための溶解剤としては、他に影響を与えないものであれば特に限定はなく、例えば、アルコール類、医学的に許容できる脂肪酸及びそのエステル、動植物油及びテルペン化合物などの油性成分などから選ばれる。

水の配合量は製剤総重量に対して、20 重量%ないし 80 重量%（更に好適には 25 重量%ないし 60 重量%）の範囲にあるのが好ましい。

アルコール類としては他に影響を与えなければ通常用いられるものが特に限定なく用いられる。そのようなアルコール類としては例えばメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコールなどの脂肪族アルコール類；プロピレングリコール、オクタジオール、1,3-ブタンジオール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、D-ソルビトールなどの脂肪族多価アルコール類；ベンジルアルコールなどの芳香脂肪族アルコール；などをあげることができる。その配合量は製剤総重量に対して、0.5 重量%ないし 10 重量%（更に好適には 3 重量%ないし 5 重量%）の範囲であるのが好ましい。但し、後述する保湿剤として使用されるプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、D-ソルビトールの配合量はこの限りでない。

医学的に許容できる脂肪酸及びそのエステルとしては他に影響を与えなければ通常用いられるものが特に限定なく用いられる。そのような医学的に許容できる脂肪酸及びそのエステルとしては、例えばカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルチミン酸、オレイン酸、リノール酸、ステアリン酸、乳酸ラウリル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、モノカプリル酸グリセリン、モノイソオクタン酸エチレングリコールなどの炭素数3ないし30（更に好適には炭素数10ないし20）の脂肪酸が好ましい。また、そのエステルとしては、炭素数5ないし50（更に好適には炭素数12ないし40）のアルキルエステル、並びに炭素数8ないし30（更に好適には炭素数12ないし24）のアルキレングリコールエステルが好ましい。これらの脂肪酸及びそのエステルは一種又は二種以上組み合わせて使用してもよい。好適にはオレイン酸、乳酸ラウリルである。その配合量は製剤総重量に対して、0.5重量%ないし20重量%（更に好適には1重量%ないし15重量%）の範囲であるのが好ましい。

動植物油及びテルペン化合物などの油性成分としては他に影響を与えなければ通常用いられるものが特に限定なく用いられる。そのような動植物油及びテルペン化合物などの油性成分としては、例えばアーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ハッカ油、ダイズ油、ゴマ油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、大豆レシチン、スクワレン、DL又はL-メントール、L-メントン、リモネン、ピネン、ピペリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノール、カルベオール、DL-カンフル、N-メチル-2-ピロリドン、流動パラフィンなどが例示され、好適にはハッカ油、ユーカリ油である。これらの油性成分は一種又は二種以上組み合わせて使用してもよい。その配合量は製剤総重量に対して、0.5重量%ないし10重量%（更に好適には1重量%ないし5重量%）の範囲であることが好ましい。

これらの溶解剤は多過ぎると、水性基剤と混練して得た製剤では油性成分が遊離し、また皮膚刺激性が生ずる場合があるので、そのような現象を起こさない範囲で配合するのが好ましい。

粘着剤及び／又は保型剤として使用し得る水性高分子化合物としては他に影響を与えなければ通常用いられるものが特に限定なく用いられる。そのような水性高分子化合物としては、例えばポリアクリル酸；ポリアクリル酸ナトリウム；アクリル酸エステル共重合体及びそのエマルジョン；メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体；アラビアゴム；ゼラチン；カゼイン；ポリビニルアルコール；ポリビニルピロリドン；メチルビニルエーテル／無水マレイン酸共重合体及びそのエマルジョン；寒天などの天然多糖類；などがあげられる。それらは一種又は二種以上組み合わせて使用してもよく、その配合量は製剤総重量に対して3重量%ないし30重量%（更に好適には5重量%ないし25重量%）の範囲であるのが好ましい。

なお、ポリアクリル酸又はポリアクリル酸ナトリウムなどの水性高分子化合物を使用する場合には、架橋反応し得るアルミニウム化合物として活性アルミナ、合成ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムなどを使用することができる。

また、保湿剤としてアクリル酸デンプン；グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、D-ソルビトールなどの多価アルコール類；を使用するのが好適であり、それらは一種又は二種以上組み合わせて使用してもよく、その配合量は製剤総重量に対して、5重量%ないし60重量%（更に好適には10重量%ないし45重量%）の範囲であるのが好ましい。

更に所望によりソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの界面活性剤；酒石酸、クエン酸などのpH調整剤；ベントナイト、カオリン、タルク、チタン白などの他の医学的に許容される添加剤；などを所要量使用することができる。その配合量は製剤総重量に対して、0.1重量%ないし15重量%（更に好適には0.5重量%ないし10重量%）の範囲にあるのが好ましい。

本発明の含水性の経皮吸収製剤は、好適には、

(1) 製剤重量に基づいて、塩酸オキシブチニン0.01重量%ないし30重量%、水及び溶解剤20重量%ないし80重量%、経皮吸収促進剤0.01重量%ないし50重量%、水性高分子化合物3重量%ないし30重量%、保湿剤5重

量%ないし60重量%、その他基剤の0.1重量%ないし15重量%を少なくとも含有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤である。

更に好適には、

(2) 製剤重量に基づいて、塩酸オキシブチニン0.1重量%ないし10重量%、水及び溶解剤25重量%ないし60重量%、経皮吸収促進剤0.1重量%ないし10重量%、水性高分子化合物5重量%ないし25重量%、保湿剤10重量%ないし45重量%、その他基剤の0.5重量%ないし10重量%を少なくとも含有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤である。

更に好適には、

(3) 製剤重量に基づいて、塩酸オキシブチニン0.5重量%ないし5重量%、水及び溶解剤25重量%ないし60重量%、経皮吸収促進剤0.1重量%ないし10重量%、水性高分子化合物5重量%ないし25重量%、保湿剤10重量%ないし45重量%、その他基剤の0.5重量%ないし10重量%を少なくとも含有するオキシブチニン含有経皮吸収製剤である。

このようにして調製されたオキシブチニンを含有する膏体を適当な支持体、例えば不織布、ネルなどに展延し、次いで支持体と相対する製剤の露出面にポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステルなどの剝離用フィルムを粘着して貼付剤として供することができる。

#### 図面の簡単な説明

第1図は実施例1、2、6ならびに比較例2に示した塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤からラット皮膚を透過する塩酸オキシブチニンの経時的累積透過量を示すグラフである(試験例1)。

第2図は実施例1及び2に示した塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤のウサギ皮膚一次刺激試験の結果を示すグラフである(試験例3)。

第3図は実施例1、2及び6に示した塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤をウサギに適用することによるウサギ血漿中の塩酸オキシブチニン濃度の経時的変化を示すグラフである(試験例4)。

第4図は覚醒ウサギを用いた実施例1に示した塩酸オキシブチニン含有経皮吸

収製剤の膀胱内圧曲線に対する影響を示すグラフである（試験例 5）。

### 発明を実施するための最良の形態

以下実施例をあげて本発明の有用性について説明するが、本発明がこれによって限定されるものではない。なお、実施例、比較例中、‘部’とあるのは全て重量部を意味する。

#### 実施例 1

N-ビニルアセトアミド共重合体（PNVA GE 167, 昭和電工（株））20部、合成ケイ酸アルミニウム1部、ホウ砂1部及び塩酸オキシブチニン1部を混合し、更に溶媒としてイソプロパノール200部を添加し混合攪拌する。これにグリセリン62部、プロピレングリコール15部を加え攪拌した。次いで、溶液状の膏体を攪拌しながら塗膏に適した粘度が得られたところで、不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行いポリエステルライナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 2

N-ビニルアセトアミド共重合体（PNVA GE 167, 昭和電工（株））15部、合成ケイ酸アルミニウム2部、酒石酸1部及び塩酸オキシブチニン3部を混合し、更に溶媒としてイソプロパノール150部を添加し混合攪拌する。これにグリセリン56部、プロピレングリコール20部を加え攪拌した。次いで、溶液状の膏体を攪拌しながら塗膏に適した粘度が得られたところで、不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行いポリエステルライナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 3

N-ビニルアセトアミド共重合体（PNVA GE 167, 昭和電工（株））15部、合成ケイ酸アルミニウム2部、酒石酸1部及び塩酸オキシブチニン3部を混合し、更に溶媒としてイソプロパノール150部を添加し混合攪拌する。これにグリセリン55部、N-メチル-2-ピロリドン1部、プロピレングリコール20部を加え攪拌した。次いで、溶液状の膏体を攪拌しながら塗膏に適した粘度が得られたところで、不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行い、ポリエステルのラ



イナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例 1

ポリアクリル酸ナトリウム 5.0 部、ポリアクリル酸デンプン 5.0 部、酸化チタン 0.4 部、グリセリン 30.0 部を混合する (A 液)。精製水 32.96 部に塩酸オキシブチニン 1.0 部を溶解後、ポリソルベート 80 を 0.4 部、セスキオレイン酸ソルビタン 0.2 部、酒石酸 2.0 部、ポリアクリル酸液 8.0 部を加え混合する (B 液)。A 液に B 液を加え、更にポリアクリル酸共重合エマルジョン 10.0 部及び乾燥水酸化アルミニウムゲル 0.04 部を加え混合し、次いで不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行いポリエステルのライナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 4

精製水 32.96 部に塩酸オキシブチニン 1.0 部を溶解後、ポリソルベート 80 を 0.4 部、セスキオレイン酸ソルビタン 0.2 部、酒石酸 2.0 部、ポリアクリル酸液 8.0 部を加え混合する (C 液)。比較例 1 における A 液、C 液及び乳酸セチル 5.0 部を加え、更にポリアクリル酸共重合エマルジョン 10.0 部及び乾燥水酸化アルミニウムゲル 0.04 部を加え混合し、次いで不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行いポリエステルのライナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 5

精製水 32.96 部に塩酸オキシブチニン 1.0 部を溶解後、ポリソルベート 80 を 0.4 部、セスキオレイン酸ソルビタン 0.2 部、酒石酸 2.0 部、ポリアクリル酸液 8.0 部を加え混合する (D 液)。比較例 1 における A 液、D 液及びオレイルアルコール 5.0 部を加え、更にポリアクリル酸共重合エマルジョン 10.0 部及び乾燥水酸化アルミニウムゲル 0.04 部を加え混合し、次いで不織布上に塗膏し、溶媒乾燥を行いポリエステルのライナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 実施例 6

精製水 25.96 部に塩酸オキシブチニン 1.0 部を溶解後、ポリソルベート

80を0.4部、セスキオレイン酸ソルビタン0.2部、酒石酸2.0部、ポリ  
アクリル酸液8.0部を加え混合する（E液）。乳酸セチル2.0部をオレイル  
アルコール10.0部に加え混合する（F液）。比較例1におけるA液にE液及  
びF液を加え、更にポリアクリル酸共重合エマルジョン10.0部及び乾燥水酸  
化アルミニウムゲル0.04部を加え混合し、次いで不織布上に塗膏し、溶媒乾  
燥を行いポリエステルのライナーを被覆した。これを所望の大きさに切断し、塩  
酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 比較例2

ポリブテン18.2部、ポリイソブチレン（商品名：ビスタネックMML-8  
0）9.1部、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体（商品名：カ  
リフレックス400P）21.2部、酸化防止剤0.2部、液体パラフィン10.  
6部、吸水性高分子（商品名：サンウェットIM1000MPS）9.0部、ロ  
ジンエステル（商品名：ESCOREZ1304）21.2部、吸水性高分子  
（商品名：ハイビスワコー304）4.5部、N-メチル-2-ピロリドン5.  
0部及び塩酸オキシブチニン1.0部をイソヘキサンで溶解した後、支持体であ  
る塩化ビニルに展延し、溶媒乾燥を行いポリエステルのライナーを被覆した。こ  
れを所望の大きさに切断し、塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を得た。

#### 試験例1：in vitro皮膚透過試験

##### 1) 試験方法

ペントバルビタール麻酔下、Wistar系雄性ラット（7週齢）の腹部を剃  
毛し、皮膚を切り取り、皮膚真皮側の脂肪を注意深く取り除いた。予め37℃の  
水を循環させた縦型拡散セルに真皮側を下にし皮膚を貼り付け、その中央部に直  
径1センチメートルに打抜いた実施例1、2、4～6並びに比較例1及び2に示  
した製剤を適用後、ドーム型セルを用いて挟み固定した。次に37℃の恒温槽で  
保温されていたレシーバー液を真皮側に入れL字管をサンプリングポートに取り  
付けパラフィルムで固定した後、更に定量のレシーバー溶液を加えた。レシーバ  
ー溶液は、マグネスティックスターラーにて攪拌し、その後定期的に一定量のレ  
シーバー溶液を採取し、同量のレシーバー液を補充した。採取したサンプル中の  
薬物量をHPLCにより定量し、塩酸オキシブチニンの皮膚透過量を算出した。

## &lt; H P L C 条件 &gt;

カラム：資生堂カプセルパック C 1 8 U G 5  $\mu$  m 4 . 6 m m  $\times$  1 5 0 m m

カラム温度：4 0  $^{\circ}$  C 付近の一定温度

流速：1 m l / m i n 付近の一定流速

検出波長：U V 2 3 0 n m

注入量：1 0  $\mu$  l

移動相：0 . 2 % トリエチルアミン水溶液 ( p H 3 . 5 ) / アセトニトリル  
= 3 : 2

## 2 ) 結果

## ( 1 ) 経時的累積透過量

結果を第 1 図に示した。実施例 1 及び実施例 2 に示した N - ビニルアセトアミドを基剤とする塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤は、適用初期から持続的かつ高い透過性を示した。2 4 時間後の累積透過量を比較例 2 に示したゴム系テープ剤と比べると、実施例 1 の製剤では 1 6 . 5 倍、実施例 2 の製剤では 2 3 . 7 倍であった。また、実施例 6 に示したポリアクリル酸を基剤とするパップ剤も同様に、適用初期から持続的かつ高い透過性を示し、2 4 時間後の累積透過量は比較例 2 の 3 2 . 4 倍であった。

## ( 2 ) 含水性経皮吸収製剤における経皮吸収促進剤の効果

結果を表 1 に示す。乳酸セチル又はオレイルアルコールを添加することにより著しい皮膚透過性が得られた。更に、乳酸セチルとオレイルアルコールを配合することにより約 1 0 倍の経皮吸収促進効果が得られた。

表 1 経皮吸収促進剤の効果

	累積透過量 ( ng/cm <sup>2</sup> /24h )
比較例 1	15.46 ± 1.11
実施例 4	86.10 ± 16.73
実施例 5	52.52 ± 6.95
実施例 6	159.32 ± 15.50

## 試験例 2 : 薬物安定性試験

## 1) 試験方法

実施例 2 及び実施例 6 に示した製剤を、40℃に設定した恒温槽に6箇月間保存し、保存後の各製剤における薬物残存量をHPLCを用いて定量し、下記式に従って薬物残存率を算出した。

$$\text{薬物残存量 (\%)} = (40^\circ\text{C} - 6 \text{ 箇月後の薬物含量} / \text{製造時の薬物含量}) \times 100$$

## 2) 結果

表 2 薬物安定性試験 (40℃ - 6 箇月)

	薬物残存率 (%)
実施例 2	96.5
実施例 6	89.8

表 2 の結果から、実施例 2 に示した N-ビニルアセトアミドを基剤とする塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤及び実施例 6 に示した含水性塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤は高い薬物安定性を示した。

## 試験例 3 : ウサギ皮膚一次刺激試験

## 1) 試験方法

試験前日に背部を剃毛した JW/CSK 系雄性ウサギ (12 週) を用いて皮膚一次刺激試験を行い、Draize 法の一次刺激指数を用いて評価した。試験は、健常皮膚区画と滅菌した注射針により擦傷した損傷皮膚区画を設定し、それぞれの皮膚に対する刺激性について試験を行った。適用面積を 5 平方センチメートルの大きさに設定し、実施例 1 及び実施例 2 に示した製剤を健常皮膚区画及び損傷

皮膚区画に1枚ずつ適用した。24時間貼付後、製剤を剥離し、剥離後1時間、24時間及び48時間経過後に、適用区画における紅斑と浮腫及び痂皮形成をD r a i z e法の判定基準に従って判定した。その結果より皮膚刺激指数（P. I. I）を算出し、評価区分に従い評価した。

対照として、ラウリル硫酸ナトリウム5%－白色ワセリン95%軟膏0.25g（対照1、不織布に塗布して適用）及び実施例2のうち塩酸オキシブチニンを除いた基剤（対照2）についても評価を行った。

## 2) 結果

結果を第2図に示した。実施例1、実施例2に示した経皮吸収製剤及び対照2（基剤）はいずれもD r a i z e法の判定基準で弱い刺激物の範囲にあり、極めて皮膚刺激性が少ない製剤であることが明らかとなった。

### 試験例4：ウサギ血漿中塩酸オキシブチニン濃度

#### 1) 試験方法

JW／CSK系雄性ウサギ（12週齢）の背部を剃毛し、実施例1、実施例2及び実施例6に示した本発明の塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤を貼付し、貼付から24時間後、製剤を背部より除去した。採血は耳静脈より行ない、血漿中の塩酸オキシブチニン濃度をLC／MSにより測定した。

## 2) 結果

結果を第3図に示した。実施例1、実施例2及び実施例6に示した製剤は、いずれも血漿中濃度を長時間維持でき、且つ製剤除去後、速やかに血漿中濃度が低下した。

### 試験例5：ウサギ膀胱内圧曲線に対する影響

#### 1) 試験方法

動物は、体重2.0～2.5kgのJW／CSK系雄性ウサギを使用し、1群5～6匹として試験に供した。ウサギ背部を剃毛し、エーテル麻酔下でウサギを背部固定して腹部を剃毛したのち、腹部を正中線に沿って切開し、膀胱を露出させた。尿管より膀胱用カテーテルを挿入固定し、T字管に接続されたポリエチレンチューブの一端をそれにつないだ。その後、腹部を縫合した。T字管の一方は膀胱内圧測定用カテーテルとし、他方を生理食塩水注入用カテーテルとした。

ウサギを拘束用ケージに移し、覚醒状態で持続注入用ポンプ（東洋産業（株））を用いて生理食塩水を注入した。注入速度を  $20\text{ ml} / 10\text{ min}$  とした。注入開始から排尿までを膀胱内圧の変化として圧トランスデューサーを介して多用途測定記録装置（RMP-6004、日本光電）にて記録した。動物が覚醒した後、背部に実施例1に示した製剤を2枚適用し、適用2～3、4～5及び6～7時間後の排尿間隔及び排尿圧を求めた。適用前の値と適用後の値の比から排尿延長率及び排尿抑制率を算出して評価を行った。

## 2) 結果

結果を第4図に示した。実施例1に示した製剤は、適用2～3時間後では排尿間隔を54.2%延長し、排尿圧を26.0%抑制した。適用4～5時間後では排尿間隔を52.6%延長し、また排尿圧を18.8%抑制した。しかし、6～7時間後では排尿間隔の延長が16.3%、排尿圧の抑制が3.8%に減弱した。

## 請求の範囲

1. 有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類を含有し、N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属又はアンモニウムを示す。）を含有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体を基剤成分として含有してなるオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

2. N-ビニルアセトアミドとCOOM基（式中、Mは水素原子、アルカリ金属又はアンモニウムを示す。）を含有する重合性単量体を主成分としてなるN-ビニルアセトアミド共重合体、架橋剤、二価もしくはそれ以上の多価アルコール類、経皮吸収促進剤、安定化剤を基剤成分として含有し、有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類を含有してなるオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

3. 製剤重量に基づいて、基剤成分としてN-ビニルアセトアミド共重合体5～50重量%、架橋剤0.01～50重量%、二価もしくはそれ以上の多価アルコール類10～95重量%、経皮吸収促進剤0.01～50重量%、安定化剤0.01～10重量%、有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類0.01～30重量%を含有してなる請求項1又は2記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

4. 製剤重量に基づいて、基剤成分としてN-ビニルアセトアミド共重合体15～25重量%、架橋剤0.1～10重量%、二価もしくはそれ以上の多価アルコール類50～85重量%、経皮吸収促進剤0.5～25重量%、安定化剤0.1～5重量%、有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類0.5～5重量%を含有してなる請求項3記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

5. 経皮吸収促進剤としてプロピレングリコール、クロタミトン、N-メチルー2-ピロリドン、L-メントール、乳酸エステル類、脂肪酸エステル類のうちから1種又は2種以上を含有してなる請求項1ないし4のいずれか1項記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

6. 有効成分としてオキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類を含有し、水性基剤からなる経皮吸収製剤であって、粘着剤及び／又は保型剤、経皮吸収促進剤、溶解剤、保湿剤、pH調整剤並びに水を含むことを特徴とするオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

7. 粘着剤が水性高分子化合物である請求項6記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

8. 製剤重量に基づいて、オキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類0.01重量%ないし30重量%、水及び溶解剤20重量%ないし80重量%、経皮吸収促進剤0.01重量%ないし50重量%、水性高分子化合物3重量%ないし30重量%、保湿剤5重量%ないし60重量%、その他基剤0.1重量%ないし15重量%を含む請求項7記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

9. 製剤重量に基づいて、オキシブチニン又はその医学的に許容できる塩類0.5重量%ないし5重量%、水及び溶解剤25重量%ないし60重量%、経皮吸収促進剤0.1重量%ないし10重量%、水性高分子化合物5重量%ないし25重量%、保湿剤10重量%ないし45重量%、その他基剤の0.5重量%ないし10重量%を含む請求項8記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

10. 経皮吸収促進剤が乳酸セチル、オレイルアルコール、クロタミトン、イソプロパノール、N-メチル-2-ピロリドン、EDTAである請求項6ないし9のいずれか1項記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

11. 経皮吸収促進剤が乳酸セチル及び／又はオレイルアルコールである請求項10記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

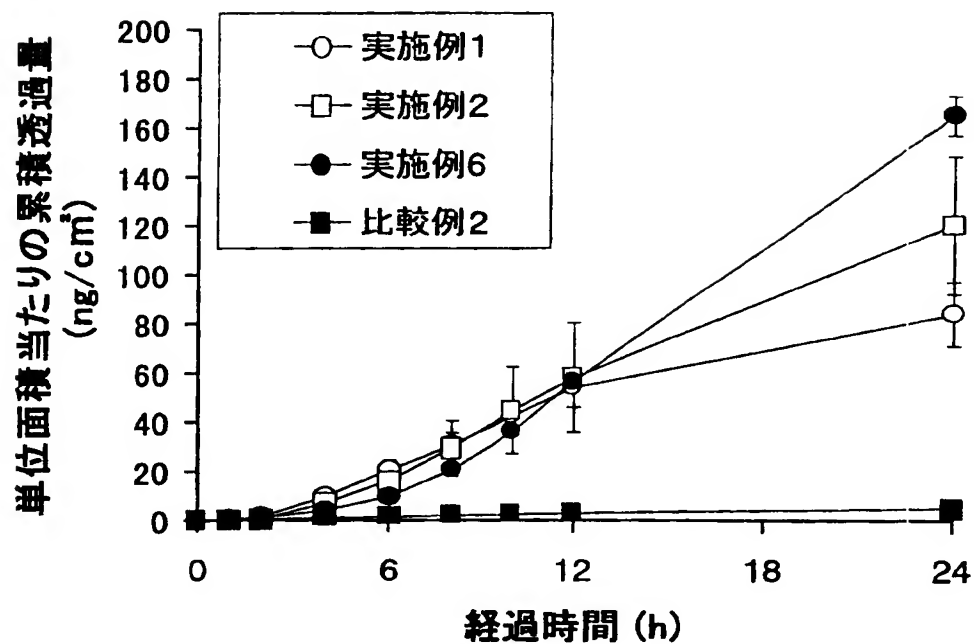
12. 保湿剤がアクリル酸デンプン及び／又は二価もしくはそれ以上の多価アルコール類である請求項6ないし11のいずれか1項記載の記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。

13. 製剤のpHが4.5～5.0の範囲であることを特徴とする請求項6ないし12の記載のオキシブチニン含有経皮吸収製剤。



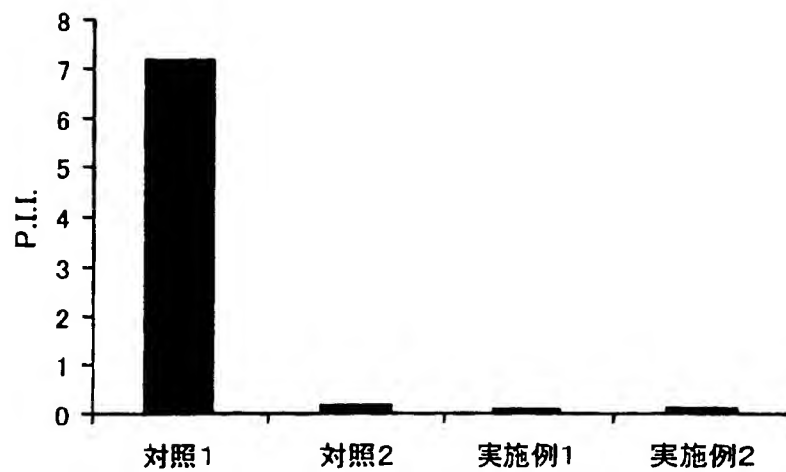
第1図

## 経時的累積透過量



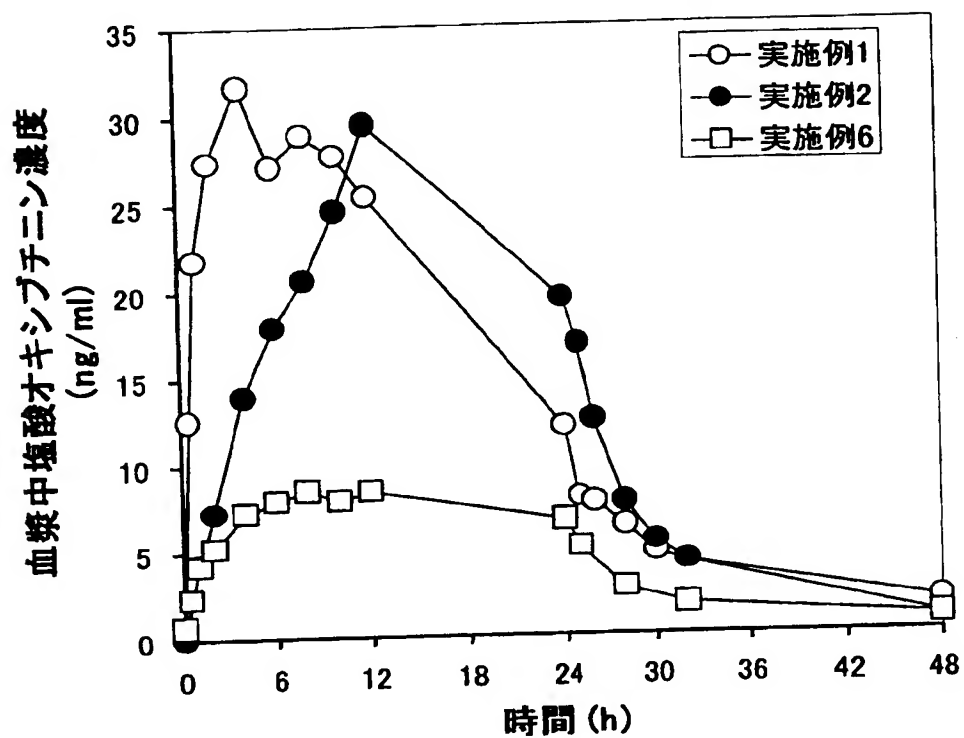
第2図

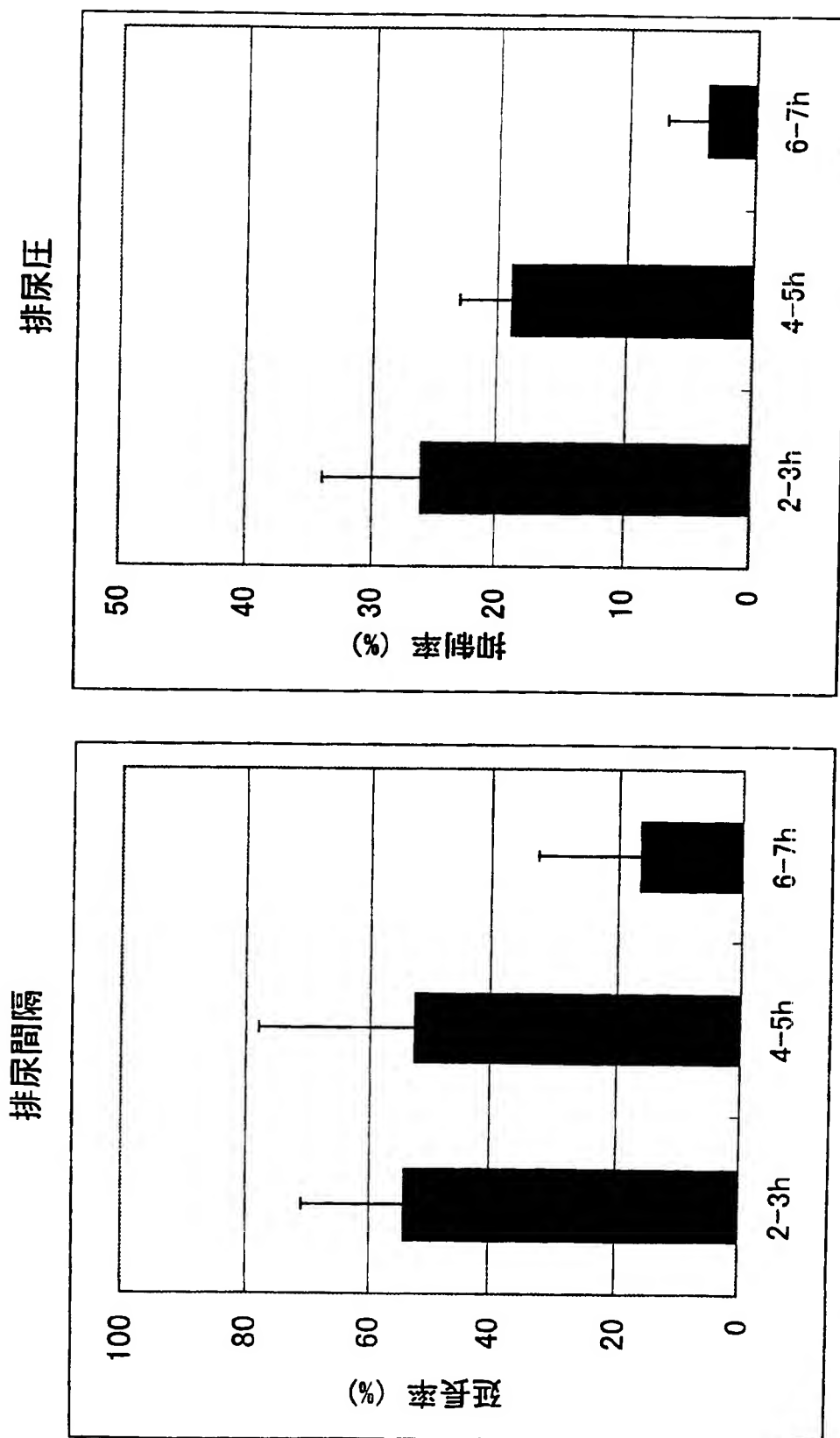
## ウサギ皮膚一次刺激試験



第3図

## 血漿中薬物濃度の経時的变化





第4図 覚醒ウサギを用いた塩酸オキシブチニン含有経皮吸収製剤の膀胱内圧曲線に対する影響

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/215, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/215, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-505279, A (ALZA CORPORATION), 27 May, 1997 (27. 05. 97), Reference as a whole & EP, 721348, A1 & US, 5747065, A & WO, 9509007, A1 & AU, 9479647, A	1-13
Y	JP, 4-182437, A (Showa Denko K.K.), 30 June, 1992 (30. 06. 92), Reference as a whole & EP, 446636, A1 & US, 5254338, A	1-5
Y	JP, 3-153634, A (Shiseido Co., Ltd.), 1 July, 1991 (01. 07. 91), Reference as a whole (Family: none)	6-13
Y	JP, 60-60854, A (Lead Chemical Co., Ltd.), 8 April, 1985 (08. 04. 85), Reference as a whole (Family: none)	6-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 July, 1999 (26. 07. 99)

Date of mailing of the international search report  
3 August, 1999 (03. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02213

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-76526, A (Sansei Seiyaku K.K.), 20 March, 1995 (20. 03. 95), Reference as a whole (Family: none)	6-13
Y	JP, 10-507199, A (THERATECH INCORPORATED), 14 July, 1998 (14. 07. 98), Reference as a whole & WO, 9633678, A1 & AU, 9654467, A & US, 5601839, A & EP, 871420, A1	1-13
Y	JP, 4-273818, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 November, 1994 (29. 11. 94), Reference as a whole (Family: none)	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02213

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions as set forth in claims 1 to 5 relates to nonaqueous percutaneous preparations containing as the active ingredient oxybutynin characterized by using specific N-vinylacetamide copolymers as the base ingredient to solve the problem of skin irritation.

In contrast thereto, the group of inventions as set forth in claims 6 to 13 relate to aqueous percutaneous preparations containing as the active ingredient oxybutynin characterized by using together percutaneous sorbefacients, etc. to solve the problem of improving the release of oxybutynin from the preparation, etc.

Such being the case, it does not appear that there is a technical

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02213

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

relationship, between the group of inventions as set forth in claims 1 to 5 and the group of inventions as set forth in claims 6 to 13, involving one or more of the same or corresponding technical features clearly showing as the whole contribution to the prior art (under the provisions of Rule 13.2 of the Regulations under the PCT).

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02213

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K 31/215, A61K 9/70

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K 31/215, A61K 9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 9-505279, A (ALZA CORPORATION) 27. 5月. 1997 (27. 05. 97) 文献全体 & EP, 721348, A1 & US, 5747065, A & WO, 9509007, A1 & AU, 9479647, A	1-13
Y	J P, 4-182437, A (昭和電工株式会社) 30. 6月. 1992 (30. 06. 92) 文献全体 & EP, 446636, A1 & US, 5254338, A	1-5
Y	J P, 3-153634, A (株式会社資生堂) 1. 7月. 1991 (01. 07. 91) 文献全体 ファミリーなし	6-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 07. 99

国際調査報告の発送日

03.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之



4C 9360

電話番号 03-3581-1101 内線 6485



C (続き): 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 60-60854, A (リードケミカル株式会社) 8. 4月. 1985 (08. 04. 85) 文献全体 ファミリーなし	6-13
Y	JP, 7-76526, A (三生製薬株式会社) 20. 3月. 1995 (20. 03. 95) 文献全体 ファミリーなし	6-13
Y	JP, 10-507199, A (THERATECH INCORPORATED) 14. 7月. 1998 (14. 07. 98) 文献全体 & WO, 9633678, A1 & AU, 9654467, A & US, 5601839, A & EP, 871420, A1	1-13
Y	JP, 4-273818, A (キッセイ薬品工業株式会社) 29. 11月. 1994 (29. 11. 94) 文献全体 ファミリーなし	1-13

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

この出願の請求の範囲1-5に記載の発明は、オキシブチニンを有効成分とする非水系経皮吸収製剤において、皮膚刺激性の軽減等の課題を解決するために、特定のN-ビニルアセトアミド共重合体を基剤成分として用いたことを特徴とするものである。

これに対して、同請求の範囲6-13に記載の発明は、オキシブチニンを有効成分とする含水性経皮吸収製剤において、製剤からのオキシブチニンの放出性改善等の課題を解決するために、経皮吸収促進剤等の成分を組合わせて用いたことを特徴とするものである。

したがって、この出願の請求の範囲1-5に記載の発明と同請求の範囲6-13に記載の発明との間には、全体として先行技術に対して行う貢献を明示する同一又は対応する技術的特徴を含む技術的な関係があると認めることはできない（PCT規則13.2）。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。